

تعیین فراوانی فاکتورهای پیش آگهی دهنده (ER, PR, P53, HER-2/neu) در سرطان پستان و بررسی ارتباط آنها با یکدیگر و با سن و وضعیت منوپوز بیماران

فریدون سیرتی: استادیار جراحی عمومی، انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی^(۱)

آزاده قهاری: پزشک عمومی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

نسرین السادات علوی: استادیار جراحی عمومی، مرکز بیماری‌های پستان جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: سرطان پستان، سر دسته علل مرگ ناشی از سرطان در زنان ۴۰ تا ۴۴ سال می باشد و شایعترین سرطان با محل مشخص در زنان است. احتمال بروز این بیماری ۱ نفر به ازاء هر ۸ زن می باشد. بعضی فاکتورها مانند اندازه تومور، مرحله پاتولوژیک تومور، نوع تومور، وضعیت غدد لنفاوی زیر بغل، رسپتورهای هورمونی استروژن و پروژسترون و P53 و HER-2/neu در تعیین پیش آگهی تومور و تعیین خط مشی درمان، مؤثر هستند. در این تحقیق به بررسی فراوانی چهار فاکتور آخر و ارزیابی ارتباط آنها با یکدیگر و با منوپوز و سن پرداخته می شود.

مواد و روش‌ها: طی یک دوره سه ساله، ۲۰۰ بیمار که تشخیص پاتولوژیک سرطان پستان داکتال یا لبولار داشتند، به روش ایمونوهیستوشیمیایی از نظر HER-2/neu, ER, PR, P53 تحت بررسی قرار گرفتند.

نتایج: همه بیماران، در این بررسی، جنسیت مؤنث داشتند و میانگین سنی آنها (ED= +۱۱/۳۶) ۴۹/۶ سال بود و در محدوده سنی ۲۶-۸۱ سال قرار داشتند. گیرنده استروژن در ۱۴۲ مورد (۷۱ درصد)، گیرنده پروژسترون در ۱۳۱ مورد (۶۵/۵ درصد)، P53 در ۶۳ مورد (۳۱/۵ درصد) و HER-2/neu در ۱۴۳ مورد (۷۱/۵ درصد) مشاهده شد. بین وجود گیرنده استروژن و وجود گیرنده پروژسترون رابطه مستقیم معنی دار وجود داشت ($P < 0.05$) که کاملاً با مکانیسم عملکرد این گیرنده ها قابل توجیه است. بین وجود P53 و گیرنده استروژن و P53 و گیرنده پروژسترون نیز رابطه معکوس معنی دار وجود داشت. در مورد سن، فقط بین وجود ER و سن بیماران، رابطه مستقیم معنی دار دیده شد. بین هیچکدام از این مارکرها و منوپوز رابطه معنی داری مشاهده نشد.

بحث: تفاوت بارز نتایج این مطالعه با کتب مرجع، در زمینه فراوانی HER-2/neu بود بطوریکه در این بررسی شیوع آن معادل ۷۱/۵ درصد بود. در حالیکه در کتب مرجع شیوع حدود ۲۵ درصد و بعضی مطالعات شیوع ۳۷ درصد را ذکر نموده اند که می تواند ناشی از تفاوت‌های نژادی و ژنتیکی باشد. لذا در نظر گرفتن این تفاوت‌ها در مطالعات و درمان بیماران باید مد نظر قرار گیرد.

واژه های کلیدی: سرطان پستان، رسپتور استروژن، رسپتور پروژسترون، P53, HER-2/neu, پروگنوز، منوپوز، سن

مقدمه

شوند)، بر آن شدیم تا رابطه این چهار فاکتور را با سن و وضعیت منوپوز که از عوامل مؤثر در ایجاد سرطان پستان هستند ارزیابی کنیم. از طرف دیگر دانستن هم سویی بین این عوامل و رابطه این فاکتورها با سایر فاکتورهای دیگر به تخمین دقیقتر و آسانتر عاقبت بیماری کمک می کند. چرا که امروزه عوامل متعددی در زمینه تعیین پیش آگهی و تخمین خط مشی درمان مطرح شده اند که همه آنها همسو نیستند و تعدد آنها باعث ایجاد ابهام در تعیین پیش آگهی بیماران می شود. به همین علت شناختن دو یا چند عامل که به صورت هم جهت عمل می کنند، کمک شایانی به تعیین عاقبت این بیماران می کند.

همچنین انجام این مطالعه می تواند زمینه ساز پژوهش های آینده در مورد ارتباط فاکتورهای menstrual با پروگنوز سرطان پستان و همچنین پژوهش در زمینه اثربخشی درمان های مختلف با توجه به این فاکتورها باشد.

روش بررسی

جمعیت مورد مطالعه: بیماران مبتلا به سرطان پستان که با شکایت توده پستان به درمانگاه جراحی مرکز سرطان بیمارستان امام خمینی^(۶) و یک مطب خصوصی طی سالهای ۸۳-۱۳۸۰ مراجعه کرده و تشخیص سرطان پستان در آنها با گزارش آسیب شناسی اثبات گردیده بود. اطلاعات مورد نیاز از طریق مطالعه پرونده های بیماران جمع آوری و آنالیز شد.

متغیر های مورد بررسی عبارت بودند از:

- ۱- (Human Epidermal Growth Factor Receptor) HER-2 توسط روش ایمونوهیستوکمیستری (IHC) اندازه گیری شده و مواردی که بیش از ۵ درصد سلول ها رنگ گرفته بودند، مثبت در نظر گرفته می شدند.
- ۲- وضعیت گیرنده های استروژن (ER) و پروژسترون (PR) با استفاده از روش IHC روی نمونه های ارسالی به آزمایشگاه های آسیب شناسی سنجیده شده و به صورت ER⁺ و ER⁻ و PR⁺ و PR⁻ تقسیم بندی شد. در این مورد نیز در صورتی که بیش از ۵ درصد سلول ها رنگ گرفته بودند مثبت تلقی می شدند.

- ۳- وضعیت P53 با استفاده از تکنیک IHC سنجیده شد و در دو حالت P53⁺ و P53⁻ گزارش شد.

سرطان پستان شایعترین سرطان با محل مشخص^۱ در زنان است و سر دستة علل مرگ ناشی از سرطان در زنان ۴۰ تا ۴۴ سال و دومین علت مرگ ناشی از سرطان، پس از سرطان ریه در زنان می باشد.

با توجه به شیوع بالا و عواقب سوء جسمی- روانی و اقتصادی- اجتماعی، لزوم بررسی هرچه بیشتر در مورد جنبه های مختلف این بیماری، در جهت بهبود عاقبت و افزایش طول عمر و کیفیت زندگی مبتلایان، واضح و آشکار است. امروزه جهت تسهیل کار تخمین و پیشگویی عاقبت بیماران مبتلا به سرطان پستان و تعیین میزان پاسخ دهی به درمان، در آنها به بررسی عوامل متعددی تحت عنوان عوامل پیش آگهی دهنده^۲ و عوامل تعیین کننده خط مشی درمان^۳ اقدام شده است. عوامل تعیین پیش آگهی، نشانگرهای مولکولی بافتی هستند که با کمک آنها حیات فارغ از بیماری^۴ و حیات کلی بیمار^۵ را تخمین می زنند، از عوامل تعیین پیش آگهی که در این مقاله به آنها اشاره شده است، می توان به رسپتور استروژن (ER)، رسپتور پروژسترون (PR)، P53, HER-2/neu اشاره کرد. همان طور که گفته شد یک فاکتور پروگنوستیک یک معیار بیولوژیکی یا کلینیکال است که با بقای کلی یا فارغ از بیماری در غیاب درمان سیستمیک و کمکی در ارتباط است [۴]. فاکتورهای جدید زیادی برای تعیین پیش آگهی بیماران مبتلا به سرطان پستان کشف شده است.

HER-2/neu, P53, ER, PR از جمله فاکتورهای هستند که در کشور ما به طور روتین سنجیده می شوند. سن نیز یک فاکتور مهم است شیوع سرطان پستان با افزایش سن افزایش می یابد. منوپوز نیز به عنوان یک فاکتور قاعدگی مؤثر بر روی سرطان پستان با تغییراتی که در سطوح استروژن ایجاد می نماید، بر روی این بیماری تأثیر می گذارد. لذا با توجه به اطلاعات مختلف و بعضاً ضد و نقیضی که در تحقیقات گذشته در مورد این فاکتورها ارائه شده بود و فقدان یک تحقیق جامع بر روی این فاکتورها (که در کشور ما به طور روتین سنجیده می

- 1- Site specific
- 2- Prognostic factors
- 3- Predictive factors
- 4- Disease Free Survival
- 5- Overall survival

۴- سن بیماران از روی پرونده بیماران ثبت شده و این متغیر به دو صورت کمی و کیفی در مطالعه ما مورد بررسی قرار گرفت. به این ترتیب که یک بار بدون گروه بندی سنی و به عنوان یک متغیر کمی و یکبار به صورت گروه بندی شده (متغیر کیفی اسمی) در نظر گرفته شد. گروه بندی سنی به دو صورت انجام شد:

۱: Age \leq ۴۵
Age: ۴۶ - ۵۵
Age > ۵۵

۲: Age \leq ۵۰
Age > ۵۰

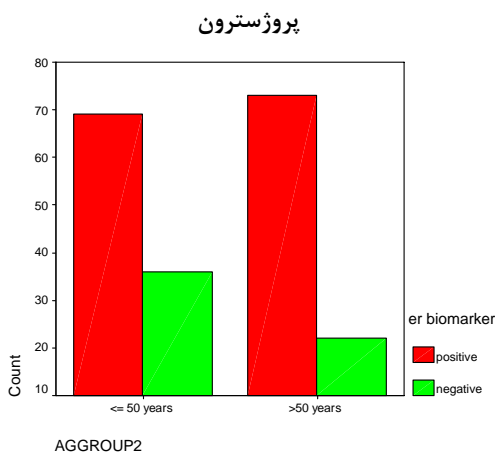
۵- وضعیت منوپوز: متغیر اسمی است که به صورت قبل از قاعدگی premenopause و پس از قاعدگی postmenopause در نظر گرفته می شود و اطلاعات مربوط به آن از روی پرونده بیماران ثبت می شود.

روش جمع آوری داده ها: اطلاعات مربوطه از پرونده های بیماران، جمع آوری و وارد فرم های اطلاعاتی مطالعه گردید. همچنین نتایج بدست آمده در مورد فاکتورهای پروگنوستیک تحت مطالعه به روش IHC (ER, PR, P53, HER-2/neu) وارد فرم های اطلاعاتی گردید، و اطلاعات جهت آنالیز وارد نرم افزار شد.

روش تجزیه و تحلیل داده ها: با کمک نرم افزار SPSS 11.5 بررسی های آماری انجام شد. فراوانی ER, PR, P53, HER-2/neu و ارتباط بین هر کدام از این چهار فاکتور با سن و وضعیت منوپوز با روش تک متغیره با استفاده از آزمونهای Chi-Square و T-test تجزیه و تحلیل گردید. معنی دار بودن هر رابطه براساس $P < 0.05$ و فاصله اطمینان ۹۵٪ مورد قضاوت واقع شد.

آنالیزهای تک متغیری توصیفی: بیماران مورد مطالعه ۲۰۰ نفر همگی خانم با متوسط سنی ۴۹/۶۵ با انحراف معیار ۱۱/۳۶ \pm و در محدوده سنی ۲۶ - ۸۱ سال بودند.

نمودار ۱- رابطه سن و وضعیت رستپور های استروژن و پروژسترون



از ۲۰۰ نفر خانمی که مورد بررسی قرار گرفتند، ۱۱۰ نفر (۵۵٪) پره منوپوز و ۹۰ نفر (۴۵٪) منوپوز بودند. بررسی فراوانی موارد ER⁺ و PR⁺ در جمعیت مورد مطالعه نشان داد که فراوانی موارد ER⁺، ۱۴۲ نفر

سپس با توجه به مطالعات قبلی که در آنها افراد تحت مطالعه به گروه های سنی مختلف تقسیم شده بودند، سن را به دو صورت تقسیم بندی کردیم و در هر گروه سنی به مطالعه روابط بین فاکتورها با سن پرداختیم که نتایج به شرح زیر است:

جدول ۱- بررسی رابطه بین فاکتورهای مورد مطالعه و منوپوز

Factor	ER+	PR+	P53+	HER-2+
Menstrual status	%	%	%	%
Premenopause	۵۰/۷	۵۵/۰	۶۰/۳	۵۴/۵
Postmenopause	۴۹/۳	۴۵/۰	۳۹/۷	۴۵/۵
P-value	۰/۰۵۶	۰/۹۸۸	۰/۳۰۵	۰/۸۳۸

جدول ۲- بررسی رابطه بین فاکتورها و سن به عنوان متغیر کمی

	ER+	ER-	PR+	PR-	P53+	P53-	HER_2+	HER_2-
Mean Age	۵۰/۸۰	۴۶/۸۲	۵۰/۴۵	۴۸/۱۳	۴۸/۷۴	۵۰/۰۷	۴۹/۵۹	۴۹/۸۰
P-value	۰/۰۱۸		۰/۱۳۹		۰/۴۶۵		۰/۹۰۱	

در گروه سنی الف ۲۴ نفر (۳۱/۶٪) P_{53}^+ و ۵۲ نفر P_{53}^- (۶۸/۴٪) بودند.

در گروه سنی ب، ۲۴ نفر (۳۴/۳٪) P_{53}^+ و ۴۶ نفر P_{53}^- (۶۵/۷٪) بودند.

در گروه سنی ج، ۱۵ نفر (۲۷/۸٪) P_{53}^+ و ۳۹ نفر P_{53}^- (۷۲/۷٪) بودند.

۴- بررسی رابطه بین HER-2/neu و سن: با استفاده از آزمون Pearson Chi-Square رابطه معنی داری بین سن و وضعیت HER-2/neu رؤیت نشد. ($P = ۰/۶۷۵$)
در گروه سنی الف، ۵۷ نفر (۷۵٪) $Her-2^+$ و ۱۹ نفر $HER-2/neu^-$ (۲۵٪) بودند.

در گروه سنی ب، ۴۸ نفر (۶۸/۶٪) $HER-2/neu^+$ و ۲۲ نفر (۳۱/۴٪) $HER-2/neu^-$ بودند.

در گروه سنی ج، ۳۸ نفر (۷۰/۴٪) $HER-2/neu^+$ و ۱۶ نفر (۲۹/۶٪) $HER-2/neu^-$ بودند.

تقسیم بندی سنی (۲): در این تقسیم بندی افراد به دو گروه تقسیم شدند:

I - $50 \leq$: ۱۰۵ نفر (۵۲/۵٪) در این گروه قرار داشتند.

II - >50 : ۹۵ نفر (۴۷/۵٪) در این گروه قرار داشتند.

نتایج در جدول شماره ۳ آورده شده است و همانگونه که مشاهده می شود فقط در مورد رسپتور استروژن، افراد بالای ۵۰ سال به طور معنی داری نسبت به افراد زیر ۵۰ سال موارد مثبت بیشتری داشتند و در بقیه موارد ارتباط معنی داری کشف نشد.

تقسیم بندی سنی (۱): در این تقسیم بندی، افراد به سه گروه تقسیم شدند:

الف - $45 \leq$: ۷۶ نفر (۳۸٪) در این گروه قرار داشتند.

ب - $46 - 55$: ۷۰ نفر (۳۵٪) در این گروه قرار داشتند.

ج - $55 >$: ۵۴ نفر (۲۷٪) در این گروه قرار داشتند.

۱- بررسی رابطه بین ER و سن: با استفاده از آزمون Pearson Chi-Square ارتباط معنی داری بین سن و ER دیده نشد. ($P = ۰/۱۷۱$)

در گروه سنی الف، ۴۹ نفر (۶۴/۵٪) ER^+ و ۲۷ نفر ER^- (۳۵/۵٪) بودند.

در گروه سنی ب، ۵۰ نفر (۷۱/۴٪) ER^+ و ۲۰ نفر ER^- (۲۸/۶٪) بودند.

در گروه سنی ج، ۴۳ نفر (۷۹/۶٪) ER^+ و ۱۱ نفر ER^- (۲۰/۴٪) بودند.

۲- بررسی رابطه بین PR و سن: با استفاده از آزمون Pearson Chi-Square ارتباط معنی داری بین سن و وضعیت PR مشاهده نشد. ($P = ۰/۲۹۳$)

در گروه سنی الف ۴۸ نفر (۶۳/۲٪) PR^+ و ۲۸ نفر PR^- (۳۶/۸٪) بودند.

در گروه سنی ب ۴۳ نفر (۶۱/۴٪) PR^+ و ۲۷ نفر PR^- (۳۸/۶٪) بودند.

در گروه سنی ج ۴۰ نفر (۷۴/۱٪) PR^+ و ۱۴ نفر PR^- (۲۵/۹٪) بودند.

۳- بررسی رابطه بین P_{53} و سن: با استفاده از آزمون Pearson Chi-Square ارتباط معنی داری بین سن و وضعیت P_{53} رؤیت نشد. ($P = ۰/۷۴۱$)

جدول ۳- بررسی ارتباط بین فاکتورها و سن بر اساس گروه بندی سنی (۲)

	ER+ %	ER- %	PR+ %	PR- %	P53+ %	P53- %	HER_2+ %	HER_2- %
≤ 50	۶۵/۷	۴۳/۳	۶۵/۷	۴۳/۳	۳۲/۴	۶۷/۶	۷۲/۴	۲۷/۶
> 50	۷۶/۸	۲۳/۲	۶۵/۳	۳۴/۷	۳۰/۵	۶۹/۵	۷۰/۵	۲۹/۵
P-value	۰/۰۴۳		۰/۹۷۴		۰/۷۷۸		۰/۷۷۲	

از بین افراد P_{53}^- ، ۹۹ نفر (۷۲/۳٪) PR^+ و ۳۸ نفر (۲۷/۷٪) PR^- بودند.

بحث

در این مقاله، به بررسی چهار عامل از مهمترین عوامل مؤثر در پروگنوز بیماران سرطان پستان ($HER-2/neu$, P_{53} , ER , PR) پرداختیم و سعی کردیم رابطه بین این عوامل را با یکدیگر و با سن و وضعیت منوپوز که دو ریسک فاکتور مهم هستند، بسنجیم.

در این مطالعه فراوانی ER^+ ، ۷۱٪ بوده است. (شیوع ER^+ در کتب مرجع ۶۰٪ ذکر شده است [۴] و در مطالعات دیگر به ترتیب ۶۵/۹٪، ۵۳/۷٪ و ۷۲٪ بوده است) [۱۵، ۱۶ و ۱۷].

فراوانی PR^+ ، ۶۵٪ بوده است. (شیوع PR^+ در کتب مرجع ۵۰٪ ذکر شده است [۱۰] و در مطالعات دیگر به ترتیب ۵۱/۸٪ و ۶۳٪ بوده است) [۱۵، ۱۷ و ۱۸].

همانگونه که دیده می شود فراوانی ER و PR در بیماران ما تفاوت چندانی با مطالعات دیگر نداشت. اما با بررسی $HER-2/neu$ مشخص شد که فراوانی $HER-2/neu^+$ در بیماران ما ۷۱٪ بوده است که نسبت به مطالعات کشورهای دیگر بیشتر است. (شیوع $HER-2/neu^+$ در کتب مرجع به ترتیب ۲۵٪ و نیز ۳۰ - ۲۰٪ ذکر شده است) [۱۰ و ۳۰] و در مطالعات دیگر ۲۷/۸٪ و ۳۷٪ بوده است [۱۵ و ۱۶].

این تفاوت که در فراوانی موارد $HER-2/neu^+$ در جمعیت مورد مطالعه ما به دست آمد، نتیجه قابل توجهی است که می تواند به دلیل تفاوت های نژادی و ژنتیکی باشد. این تفاوت می تواند در نحوه درمان بیماران ما در نظر گرفته شود.

بر اساس آزمون $Pearson$ ، ارتباط معنی داری بین ER و وضعیت منوپوز دیده نشد ($P = ۰/۰۵۶$)، اما از آنجا

در انتهای کار، به بررسی رابطه بین این فاکتورها با هم پرداختیم که فقط در سه مورد رابطه معنی دار وجود داشت که در اینجا این سه مورد را ذکر می کنیم:

بررسی رابطه بین ER و PR : با استفاده از آزمون $Pearson Chi-Square$ رابطه مثبت معنی داری بین ER و PR دیده شد. به طوری که از بین موارد ER^+ ، ۱۲۰ نفر (۸۴/۵٪) PR^+ و ۲۲ نفر (۱۵/۵٪) PR^- بودند. از بین موارد ER^- ، ۱۱ نفر (۱۹٪) PR^+ و ۴۷ نفر (۸۱٪) PR^- بودند.

از بین افراد PR^+ ، ۱۲۰ نفر (۹۱/۶٪) ER^+ و ۱۱ نفر (۸/۴٪) ER^- بودند.

از بین افراد PR^- ، ۲۲ نفر (۳۱/۹٪) ER^+ و ۴۷ نفر (۶۸/۱٪) ER^- بودند.

بررسی رابطه بین ER و P_{53} : با استفاده از آزمون $Pearson Chi-Square$ رابطه منفی معنی داری بین ER و P_{53} دیده شد. ($P = ۰/۰۱۰$) به طوری که از بین موارد ER^+ ، ۳۷ نفر (۲۶/۱٪) P_{53}^+ و ۱۰۵ نفر (۷۳/۹٪) P_{53}^- بودند از بین موارد ER^- ، ۲۶ نفر (۴۴/۸٪) P_{53}^+ و ۳۲ نفر (۵۵/۲٪) P_{53}^- بودند.

از بین افراد P_{53}^+ ، ۳۷ نفر (۵۸/۷٪) ER^+ و ۲۶ نفر (۴۱/۳٪) ER^- بودند.

از بین افراد P_{53}^- ، ۱۰۵ نفر (۷۶/۶٪) ER^+ و ۳۲ نفر (۲۳/۴٪) ER^- بودند.

بررسی رابطه بین PR و P_{53} : با استفاده از آزمون $Pearson Chi-Square$ رابطه منفی معنی داری بین PR و P_{53} دیده شد. ($P = ۰/۰۰۳$) به طوری که از بین موارد PR^+ ، ۳۲ نفر (۲۴/۴٪) P_{53}^+ و ۹۹ نفر (۷۵/۶٪) P_{53}^- بودند.

از بین موارد PR^- ، ۳۱ نفر (۴۴/۹٪) P_{53}^+ و ۳۸ نفر (۵۵/۱٪) P_{53}^- بودند.

از بین افراد P_{53}^+ ، ۳۲ نفر (۵۰/۸٪) PR^+ و ۳۱ نفر (۴۹/۲٪) PR^- بودند.

دیگر همخوانی دارد [۱۸، ۳۲ و ۴۰]. بر طبق برخی تحقیقات این رابطه از محکم‌ترین و کارآمدترین ارتباطات بین عوامل تعیین‌کننده پیش‌آگهی در سرطان پستان است که کاملاً با مکانیسم عملکرد ER و PR (تولید پروتئین PR با اتصال استروژن به رسپتورش، فعال می‌شود) قابل توجیه است [۲].

به دست آوردن این ارتباط به عنوان یکی از اهداف این مطالعه می‌تواند کمک فراوانی در روند تخمین پیش‌آگهی بیماران مبتلا به سرطان پستان نماید. یعنی موارد ER⁺ با احتمال بیشتری PR⁺ نیز می‌باشند که نشانه پروگنوز خوب و پاسخ به درمان می‌باشد.

بین ER و P53 نیز با استفاده از آزمون Pearson رابطه منفی معنی‌داری دیده شد. ($P = 0/01$) در کتب مرجع و در مطالعات دیگری نیز ارتباط منفی بین ER و P53 تأیید شده است [۱۱، ۱۳ و ۱۸]. موارد ER⁺ با پیش‌آگهی خوب و پاسخ به هورمون‌تراپی و موارد P53⁺ با تهاجم بیشتر سرطان پستان و گرید بالاتر، پیش‌آگهی بدتری را برای بیماران تخمین می‌زنند.

بین PR و P53 نیز در آزمون پیرسون رابطه منفی معنی‌داری یافته شد ($P = 0/003$) که این رابطه نیز در کتب مرجع و مطالعات دیگر ذکر شده است [۱۱، ۱۳ و ۱۸].

نتیجه‌گیری

با توجه به تفاوت‌هایی که در خصوصیات بیماران ما با بیماران کشورهای دیگر در این مطالعه و مطالعات دیگر دیده می‌شود، بررسی کامل این خصوصیات و عوامل مربوط به آن و همچنین تفاوت‌هایی که باید در تشخیص و درمان و پیگیری بیماران کشورمان قائل شد، از اهمیت بسیار برخوردار است و باید در طراحی مطالعات بعدی و برنامه‌ریزی سیستم درمانی مورد توجه قرار گیرد.

که P ما با فاصله اندکی از ۰/۰۵ قرار دارد، به نظر می‌رسد اگر حجم نمونه بیشتر باشد، این رابطه وجود داشته باشد. اما با توجه به درصد فراوانی بالاتر HER-2/neu در مطالعه ما که می‌تواند متناسب به مسائل ژنتیکی و نژادی بیماران تحت مطالعه باشد، احتمال تأثیرگذاری این فاکتورهای نژادی و ژنتیکی و همچنین فراوانی بالای HER-2/neu می‌تواند دلیلی برای عدم وجود این ارتباط در مطالعه ما باشد.

بین سن و وضعیت ER در دو مورد از سه آنالیزی که انجام شد رابطه آماری معنی‌دار به صورت رابطه مثبت یافت شد. (سن به عنوان متغیر کمی $P = 0/018$ ، سن در گروه بندی سنی (۲) $P = 0/047$) که این نتیجه با نتایج مطالعات دیگر نیز هم‌سویه است و در کتب مرجع نیز به آن اشاره شده است [۲، ۴، ۱۷، ۱۹، ۲۴، ۲۶، ۲۷، ۳۷-۳۱].

به این صورت که با افزایش سن و در گروه سنی بالاتر از ۵۰ سال در آنالیز ما، میزان موارد ER⁺ افزایش می‌یابد (۷۶/۸٪). یکی از دلایلی که داشتن سرطان پستان در سنین جوانی Poor prognosis می‌باشد، همین موضوع است. زیرا با افزایش سن موارد ER⁺ نیز افزایش می‌یابد. تومورهای ER⁺ رشد آهسته‌تری دارند، تمایز یافته‌ترند و Disease Free Survival طولانی‌تری را برای این بیماران تخمین می‌زنند. همچنین موارد ER⁺ به هورمون‌تراپی پاسخ بهتری می‌دهند که موارد ER⁺ در افراد مسن‌تر بیشتر است. به این ترتیب می‌توان گفت افزایش سن با بیولوژی مطلوب‌تر سرطان پستان همراه است و افراد مسن‌تر پیش‌آگهی بهتری نیز دارند.

بررسی رابطه فاکتورها با یکدیگر نشان داد که فقط در سه مورد زیر رابطه معنی‌دار آماری بین فاکتورهای بررسی شده وجود داشت ($p < 0/05$).

بین ER و PR با استفاده از آزمون Pearson رابطه مستقیم معنی‌داری دیده شد. این نتیجه با نتایج مطالعات

منابع

1. Brunicardi FCH et al. SCHWARTZ'S PRINCIPLE OF SURGERY. 8th ed. USA: McGraw-Hill; 2005.
2. Townsend CM, Beauchamp RD et al. SABISTON TEXTBOOK OF SURGERY. 17th ed. USA: SAUNDERS; 2004.
3. Devita VT, Hellman S, Rosenberg S. Cancer Principles and Practice of Oncology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
4. Devita VT, Hellman S, Rosenberg S. Cancer Principle and practice of oncology. 6th ed.

- Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.
5. Horiguchi J et al. C- erbB2 Status is an independent predictor of survival after first recurrence. *International Journal of oncology* 1998; 12(1): 123-8.
 6. Fehm T et al. Clinical utility of serum C-erbB2 determinations in the follow up of breast cancer patients. *Breast Cancer Research & Treatment* 2002; 75(2): 97-106.
 7. Nofech-Mozes SH, Spayne J, Rakovitch E, Hanna W. Prognostic and Predictive Molecular Markers in DCIS. *Advanced Anta Pathology* 2005; 12: 256- 64.
 8. Wilters L, et al. Restoration of estrogen responsiveness by blocking the HER-2/neu Pathway. *Oncology Report* 2002; 9(6): 1163- 6.
 9. میرمالک ع، کنی ف.ا، محمودزاده ح. مروری بر نقش HER-2/neu در پیش آگهی و درمان سرطان پستان. نشریه جراحان ایران، ۱۳۸۴: ۳۵-۲۱-۷.
 10. Donegan & Spratt. *CANCER OF THE BREAST*. 5th ed, USA, Saunders; 2002.
 11. Cameron JL. *CURRENT SURGICAL THERAPY*. 8th ed, USA, Mc Graw – Hill; 2004.
 12. Lacroix M, et al. P53 and Breast Cancer, an update. *Endocrine Related Cancer* 2006; 13(2): 293-325.
 13. Tsutsui, et al. Prognostic significance of the co expression of P53 Protein and C-erbB2 in breast cancer. *American Journal of Surgery* 2003; 185(2): 165-7.
 14. Richard M, et al. Prognostic and predictive value of P53 and P21 in breast cancer. *Breast cancer Research and Treatment* 1998; 52(1-3): 79-98.
 15. Colon E et al. Prevalence of stroid receptor and Her-2 /Neu in Breast Biopsies of women living in puertorico. *Puertorico Health Science Journal* 2002; 21(4): 299-303.
 16. Xu L, et al. Expressions of Her-2, EGFR, PS-2 and ER inbreast cancer and their clinical implications. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Bao* 2006; 26 (2): 231-3.
 17. Rhodes A, et al. Frequency of oestrogen and progesterone receptor positivity by immunohistochemical analysis in 7016 breast carcinomas: Correlation with patient age, assay sensitivity, threshold value and mamographic screening. *Journal of clinical pathology* 2002; 53: 688-96.
 18. Zaslowski R, et al. Differences in Oestrogen and progesterone receptors, HER-2, P53 expression and proliferation in ductal breast cancers in relation to histopathological grade. *Folia Morphol (Warsz)* 2005; 64(1): 9-15.
 19. Zavagno G, et al. Influence of age and menopausal status on pathologic and biologic features of breast cancer. *Breast* 2002; 9(6): 320-8.
 20. Z hu K, et al. The relationship between menstrual factors and breast cancer according to estrogen receptor status of tumor: A case- control study in African- American Women. *Ethn Disease* 2002; 12(4): 23-9.
 21. Collett K, et al. Prognostic role of oestrogen and progesterone receptors in patients with breast cancer: relation to age and hymph node status. *Journal clinical Pathology* 1996; 49(11): 920-5.
 22. Fukutomi T, Akashi- Tanaka S. Differences in the progesterone receptor contents between familial breast cancers and sporadic breast cancers stratified by patient age. *Surg Today* 2001; 31(11): 963-7.
 23. Rusiecki JA, et al. Breast cancer risk factors according to joint estrogen receptor and progesterone receptor status. *Cancer Detect Prev* 2005; 29 (5): 419-26.
 24. Burnadze K, et al. Breast cancer immunohistochemical features in different age groups. *Georgian Med Neus* 2006; (132): 27-9.
 25. Rodrigues NA, et al. Differences in the Pathologic and molecular features of intraductal breast carcinoma between younger and older women. *Cancer* 2003; 9(6): 1363-403.
 26. Love RR, et al. Young age as an adverse prognostic factor in premenopausal women with operable breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 2002; 2(4): 294-8.
 27. Eppenberger-Castori S, et al. Age- associated biomarker profiles of human breast cancer. *Int Journal Biochem cell Biol* 2002; 34(11): 1318-30.
 28. Huang HJ, et al. Associated between Her-2/Neu and the progesterone receptor in oestrogen – dependent breast cancer is age – related. *Breast Cancer Research and Treatment* 2005; 91(1): 81 – 7.
 29. Radovic S, et al. Correlation of the HER-2 protein- expression and other clinicopathological features of ductal infiltrative breast cancer. *Bosn Journal Basic Medical Science* 2005; 5(1): 3-7.
 30. Huang HJ, et al. Associated between Her-2/Neu and the progesterone receptor in oestrogen- dependent breast cancer is age-related. *Breast Cancer Research and Treatment* 2005; 91(1): 81-7.

31. Lakhani SR, et al. The pathology of familial breast cancer: Predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, HER_2 and P53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *Journal clinical oncology* 2002; 20(9): 2310-8.
32. Alghanem AA, Hussain S. The effect of age on estrogen and progesterone receptor in primary breast cancer. *Journal surg Oncol* 1985; 30(1): 29-32.
33. Ferno M, et al. Estrogen and Progesterone receptor analysis in more than 4000 human breast cancer samples. A study with special reference to age at diagnosis and stability of analyses. *Acta Oncology* 1990; 29 (2): 129-35.
34. Belta PG, et al. The influence of perimenopausal age on estrogen receptor status and estradiol and DNA content in human breast cancer. *European Journal Gynaecol Oncol* 1989; 10(2): 157-61.
35. Bonnier P, et al. Age as a prognostic factor in breast cancer: relationship to pathologic and biologic features. *International Journal of cancer* 1995; 62(2): 138-44.
36. Maehle Bo, et al. Estrogen receptor in breast cancer; its relation to mean nuclear area, age and lymph node status. *European Journal of Surgeon Oncology* 1989; 15(5): 463-8.
37. Foulkes WD, et al. Estrogen receptor status in BRCA1 and BRCA2- related breast cancers: The influence of age, grade, and histological type. *Clinical cancer Research* 2004; 10(6): 2029-34.
38. Collett K, et al. The prognostic role of progesterone receptor status and age in relation to axillary node status in breast cancer patients. *European Journal Cancer Clinical Oncology* 1989; 25(6): 959- 64.
39. Dubsy PC, et al. Young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal patient with breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 2002; 3(1): 65-72.
40. Takeuchi H, et al. The time- related changes cancer. A sequential multivariate analysis of 1423 Japanese patients. *Breast cancer Research and Treatment* 2005; 94(3): 273-8.